

УДК: 616.61: 612.465:577.175.44  
©Кузьменко Ю.Ю., 2011

## МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ ПАРЕНХІМИ НИРКИ ЩУРІВ ПРИ ТРИВАЛОМУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГІПОТИРЕОЗІ

Кузьменко Ю.Ю.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця (м. Київ)

**Кузьменко Ю.Ю.** Морфофункціональні зміни паренхіми нирки щурів при тривалому експериментальному гіпотиреозі // Український морфологічний альманах. – 2011. – Том 9, №1. – С. 60-62.

Морфофункціональний аналіз, проведений за допомогою електронномікроскопічного та морфометричного методів, показав, що у тиреоїдектомованих щурів дефіцит гормонів щитоподібної залози протягом 50-ти діб викликає розвиток змін в клітинах фільтраційного та реабсорбційного апаратів нирки, які мають різну спрямованість навіть в межах одного клітинного типу. Ці зміни носять з одного боку компенсаторний, а з іншого – деструктивно-дистрофічний характер. В ниркових клубочках найбільших пошкоджень зазнають подоцити, тоді як в ендотеліоцитах та мезангіоцитах переважають компенсаторні процеси. В реабсорбційному апараті поширеність деструктивно змінених епітеліоцитів характерна для проксимальних каналців, загибель яких відбувається двома шляхами: і апоптозом, і некрозом. Наявність значної кількості клубочків та каналців з ознаками активних функціональних процесів свідчить, що нирка щурів через 50 діб розвитку гіпотиреозу знаходиться на стадії компенсації.

**Ключові слова:** нирка, щури, експериментальний гіпотиреоз, морфологія

**Кузьменко Ю.Ю.** Morphofunctional changes of the kidney parenchyma of rats during prolonged experimental hypothyroidism // Український морфологічний альманах. – 2011. – Том 9, №1. – С. 60-62.

Морфофункціональний аналіз, проведений з допомогою електронномікроскопічного і морфометричного методів, показав, що у тиреоїдектомованих щурів 50-ти суточний дефіцит гормонів щитоподібної залози викликає розвиток змін в клітинах фільтраційного і реабсорбційного апаратів нирки, які мають різну спрямованість навіть в межах одного клітинного типу. Ці зміни носять з однієї сторони компенсаторний, а з іншої – деструктивно-дистрофічний характер. В ниркових клубочках найбільшим пошкодженням піддаються подоцити, тоді як в ендотеліоцитах та мезангіоцитах переважають компенсаторні процеси. В реабсорбційному апараті поширеність змінених епітеліоцитів характерна для проксимальних каналців, загибель яких відбувається двома шляхами: і апоптозом, і некрозом. Наявність значної кількості клубочків та каналців з ознаками активних функціональних процесів свідчить, що нирка щурів через 50 діб розвитку гіпотиреозу знаходиться на стадії компенсації.

**Ключевые слова:** почки, крысы, экспериментальный гипотиреоз, морфология

**Kuzmenko Y.Y.** Morphofunctional changes of the kidney during the prolonged experimental hypothyroidism // Український морфологічний альманах. – 2011. – Том 9, №1. – С. 60-62.

Morphofunctional analysis, conducted by means of electronicmicroscopical and morphometrical methods, showed that for thyroidectomized rats the deficit of hormones of thyroid gland during 50 days causes the development of changes in the filtration layer of cells and D-major kidney's vehicles, which have a different orientation even within the limits of one cellular type. These changes have, from the one hand, partially compensatory, and from another, have destructively-dystrophical character.

Podocytes in the kidney glomerules are mostly damaged, while in endotheliocytes and mezantheocytes prevail compensatory processes. In a D-major vehicle prevalence of destructively changed epitheliocytes typical for proximal tubules, death of which takes place in two ways: by both an apoptosis and necrosis.

The presence of far of glomerules and tubules testifies with the signs of active functional processes, affirm that rats in 50 days of development of hypothyreosis, is on the stage of indemnification.

**Key words:** kidney, rats, experimental hypothyreosis, morphology

**Вступ.** В усьому світі захворювання щитоподібної залози займають одне із головних місць у патології ендокринних органів. Гіпотиреоз - клінічний синдром, викликаний тривалою, стійкою нестачею гормонів щитоподібної залози в організмі або зниженням їх біологічного ефекту на тканинному рівні. Поширеність гіпотиреозу серед населення становить 0,5-1%, серед немовлят - 0,025% (1:4000), а серед осіб старше 65 років - 2- 4% [1, 2].

Актуальність даної проблеми різко зросла після аварії на Чорнобильській атомній електростанції. Збільшилася кількість випадків уродженого гіпотиреозу та тиреоїдної патології (хвороба Грейвса, аутоімунний тиреоїдит, злоякісні новоутворення, вузловий зоб), що вимагає оперативного втручання у вигляді часткової або повної резекції залози, що призводить до дефіциту тиреоїдних гормонів.

Оскільки основною функцією тиреоїдних гормонів є підтримка основного обміну, при

їхньому дефіциті відбувається зниження споживання кисню тканинами, а також зниження витрат енергії та утилізації енергетичних субстратів. Замісна терапія, що використовується при лікуванні гіпотиреозу, не забезпечує повною мірою необхідний баланс гормонів щитоподібної залози і повноцінного життя. Очевидно, для того, щоб досягти оптимальної якості життя пацієнтів з гіпотиреозом недостатньо однієї тільки гормональної корекції. Тому і виникає необхідність вивчення тонких механізмів патогенезу даного захворювання, що супроводжується порушенням всіх видів обміну речовин.

Відомо, що ендокринна система, як система забезпечення гомеостазу, функціонує в тісному зв'язку з іншими системами, що забезпечують гомеостаз, у тому числі з сечовою системою.

**Метою** дослідження було вивчення структурних особливостей нирки щурів при тривалому дефіциті гормонів щитоподібної залози, обумовленому тиреоїдектомією.

**Матеріали і методи дослідження.** Дослідження проведені на 5 інтактних щурах та 10 щурах лінії Вістар, яким було проведено видалення цитоподібної залози [3]. Тварин з експерименту виводили через 50 діб після операції, одночасно визначаючи рівень вільного тироксину імуноферментним методом.

Матеріал для електронно-мікроскопічних досліджень фіксували у 2,5 % розчині глутарового альдегіду на фосфатному буфері з дофіксацією в 1 % розчині  $OsO_4$  та обробляли згідно загально прийнятої методики. Зрізи виготовлялися на ультратомі «Reichard». Напівтонкі зрізи забарвлювалися метиленовим синім та за Науат, ультратонкі контрастували ураніацетатом та цитратом свинця. Препарати вивчали та фотографували в електронному мікроскопі ПЕМ 125К.

Морфометричні дослідження клубочків проводили на напівтонких зрізах за допомогою програми «Органел» на напівавтоматичному пристрої обробки графічних зображень. Оцінку кількісних змін в подоцитах здійснювали на електронному мікроскопі ПЕМ-125К за програмою «Карра». Отриманий цифровий матеріал оброблявся методами варіаційної статистики за допомогою програми Statistica for Windows 6.0 (Microsoft Corporation, USA).

**Результати досліджень та їх обговорення.** Через 50 діб після тиреоїдектомії рівень вільного тироксину у плазмі крові прооперованих щурів дорівнював  $22,32 \pm 8,9$  ммоль/л, що вдвічі менше показника у інтактних тварин -  $58,97 \pm 21,7$  ммоль/л.

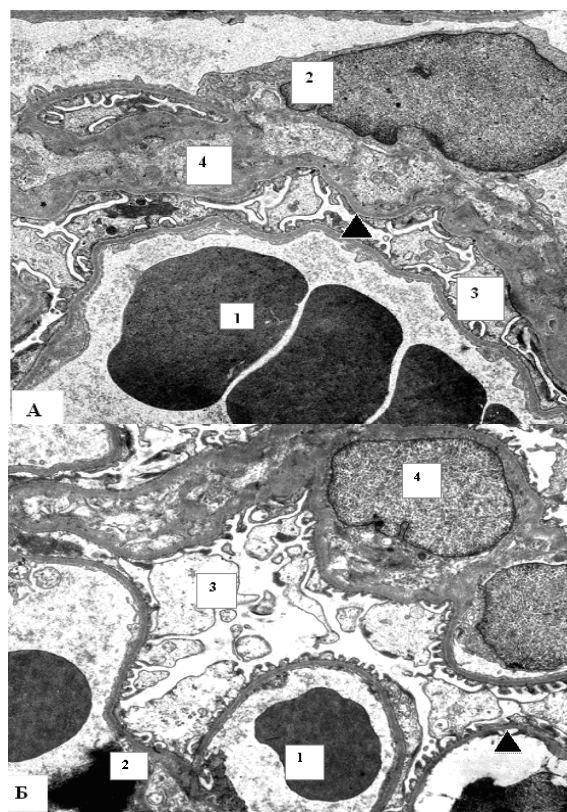
Для нирки в цей термін спостережень характерна гетероморфність всіх її структурних компонентів. На світлооптичному рівні відмінності в будові клубочків стосуються в першу чергу різним ступенем склерозування. За розмірами клубочки варіюють незначно і, хоча середня площа їх зрізу статистично нижче, ніж у контролі, за характером розподілу вони подібні, що суттєво відрізняється від розподілу в попередні строки спостережень [4].

На ультраструктурному рівні в клітинах одних клубочків переважають ознаки функціональної активності, тобто компенсаторні процеси, тоді як в інших – розповсюджені деструктивно та дистрофічно змінені клітини. Про функціональну активність в клітинах фільтраційного бар'єру – ендотеліюцитах, подоцитах, мезангіоцитах – свідчать: поперше, ядра з інвагінаціями каріолеми, завдяки яким збільшується площа їх поверхні, та рівномірно розташованим по каріоплазмі хроматином, подруге – збереженість та розповсюдженість органел біосинтетичного плану (рис.1 А). Разом з тим, навіть в клубочках без виразних ознак пошкодження спостерігається нерівномірне потовщення та деструктування базальних мембран, особливо в місцях біфуркацій, де вони інколи утворюють випинання або майже повністю витісняють мезангіальні клітини (рис. 1 А; Б).

В клубочках з ознаками порушень в ендотеліюцитах досить часто спостерігаються електронно-

підвищення ядер, стоншення периферійних ділянок аж до злиття обох мембран, утворення випинань цитоплазми з відходженням від базальної мембрани та мікрровиростів на люмінальній поверхні, які, об'єднуючись, відокремлюють ділянки просвіту капілярів. Ще більш виразних змін зазнають подоцити, цитотрабекули яких або набрякли, з лізованою цитоплазмою (рис 1 Б), або електронноущільнені внаслідок накопичення фібрилярного матеріалу. Цей же матеріал заповнює і цитоподії, які зменшуються у розмірах, заливаються між собою, що призводить до зменшення кількості фільтраційних щілин та їх розмірів. Зменшуються у розмірах, внаслідок фрагментації, цитотрабекули. Це підтверджується морфометричним аналізом. У щурів через 50 діб після тиреоїдектомії площа цитотрабекул дорівнює дорівнює  $4,56 \pm 0,71$  мкм<sup>2</sup> проти  $6,29 \pm 1,05$  мкм<sup>2</sup> в контролі, цитоподії -  $0,07 \pm 0,002$  мкм<sup>2</sup> та  $0,15 \pm 0,01$  мкм<sup>2</sup> відповідно; довжина діафрагм -  $59,5 \pm 5,8$  нм проти  $86,9 \pm 12,0$  нм в контролі, а їх кількість на одиницю довжини базальної мембрани -  $(10,3 \pm 1,7) \cdot 10^4 / \text{нм}$  та  $(17,1 \pm 4,6)$  в контролі.

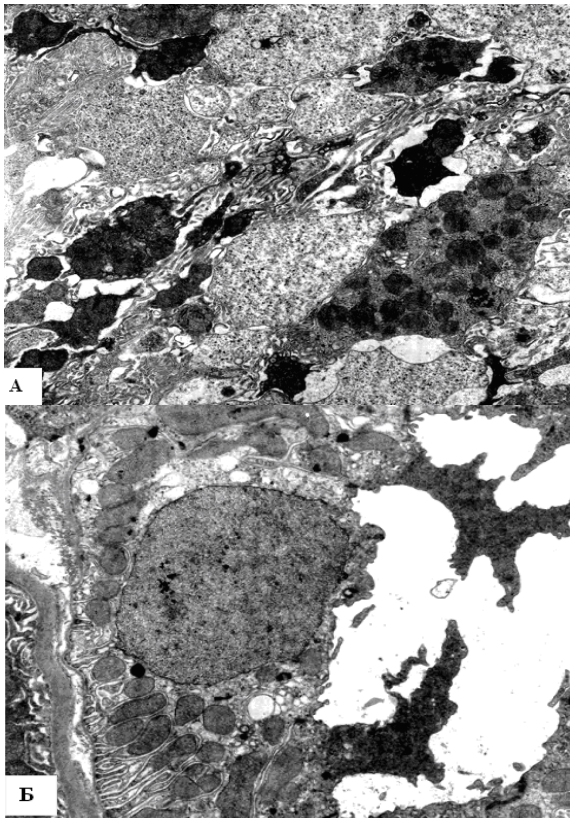
Мезангіальні клітини спостерігаються в незначній кількості, їх розміри зменшені через звуження простору між петлями гломерулярних капілярів, де вони зазвичай розташовані (рис. 1А, Б).



**Рис. 1.** Фрагменти ниркових тілець щура через 50 діб після тиреоїдектомії. Просвіт гломерулярних капілярів (1). Ендотеліюцити (2). Подоцити (3). Мезангіальні клітини (4). Гломерулярна базальна мембрана (▲). Електронно-мікроскопічна мікрофотографія. Зб.: А, Б – 7000.

В проксимальних каналцях епітеліальні клітини демонструють цілий спектр змін різного

ступеню виразності. В найменш пошкоджених клітинах, для яких характерна збереженість латеральних міжклітинних контактів, щітинкової облямівки, апікальних каналців, ендосом, мітохондрій, відмічається підвищена кількість фагосом на фоні зменшення числа лізосом та дезорганізація базолатеральних мембранних інвагінацій. В інших клітинах спостерігається фрагментація мікворосинок, десквамація апікальних ділянок їх цитоплазми. Звертає на себе увагу той факт, що в епітеліоцитах проксимальних каналців найбільш стійкими до дії пошкоджуючого фактору виявляються мітохондрії, які тільки в клітинах з різко вираженими ознаками деструкції зазнають гіпотрофії при збереженості незначної кількості крист (рис. 2 А). Електронно-уцільні епітеліоцити чергуються з просвітленими. Перші, скоріш усього, відображують різні стадії апоптозу, другі – некрозу. Це припущення підтверджується наявністю каналців, стінка яких з складається з апоптозних тіл та фрагментів цитоплазми, позбавлених органел (рис. 2 А).



**Рис. 2.** Фрагменти нирок щура через 50 діб після тиреоїдектомії. А – проксимальний каналець. Б – дистальний каналець. Електронно-мікроскопічна мікрофотографія. Зб.: А, Б –7000

В дистальних каналцях поширеність деструктивно змінених епітеліоцитів значно менша, ніж в проксимальних, тобто в них на перший план виходять компенсаторні процеси. Деструкція епітеліоцитів відбувається шляхом відокремлення в просвіт цих каналців апікальних ділянок цитоплазми, які набувають підвищеної

електронної щільності у порівнянні центральними та базальними частинами клітин (рис. 2 Б).

Спільною рисою для всіх компонентів нирки є порушення в їх базальних мембранах, частина з яких зазнають потовщення, розпушення, утворення дуплікатур в місцях біфуркацій капілярних петель, а інші – стоншення, деструкції (рис. 1 А, Б; 2 Б).

**Висновки.** Морфофункціональний аналіз показав, що в нирках тиреоїдектомованих щурів дефіцит гормонів щитоподібної залози на протязі 50-ти діб викликає розвиток змін в клітинах фільтраційного та реабсорбційного апаратів нирки, які мають різну спрямованість навіть в межах одного клітинного типу. Ці зміни носять з одного боку компенсаторний, а з іншого – деструктивно-дистрофічний характер. В ниркових клубочках найбільших пошкоджень зазнають подоцити, тоді як в ендотеліоцитах та мезангіоцитах переважають компенсаторні процеси. В реабсорбційному апараті поширеність деструктивно змінених епітеліоцитів характерна для проксимальних каналців, загибель яких відбувається двома шляхами: і апоптозом, і некрозом. Наявність значної кількості клубочків та каналців з ознаками активних функціональних процесів свідчить, що нирка щурів через 50 діб розвитку гіпотиреозу знаходиться на стадії компенсації.

Отримані результати можуть бути підставою для розробки нових схем лікування ускладнень, які розвиваються в нирках при гіпотиреозі та оцінки ефективності фармакотерапії.

**Перспективи подальших досліджень.** В подальших роботах планується проведення комплексного ультраструктурного та морфометричного аналізу нирки молодих щурів з вродженим гіпотиреозом.

#### ЛІТЕРАТУРА:

1. Тронько Н. Д. Рак щитовидної залози у дітей України / Н.Д. Тронько, Т. И. Богданова // Киев: - Чернобыльинформ, - 1997, 198 с.
2. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) / [ Hollowell J.G, Staehling N.W, Flanders W.D. et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2002. - V.87, №2. - P. 489-499.
3. Спосіб моделювання гіпотиреозу у щурів / [Стеченко Л. О., Петренко В. А., Бик П. Л. та ін.] // Патент № 27821, Україна, МПК G09B23/28(2006.01). Офіційний бюлетень.-2007
4. Кузьменко Ю.Ю. Морфометричні зміни ниркового тільця у динаміці розвитку експериментального гіпотиреозу /Ю.Ю. Кузьменко// Український морфологічний альманах.- 2009.- Т.7.- N 4.- С.76-79

Надійшла 17.10.2011 р.  
Рецензент: проф. В.І.Лузін